



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of)

Istvan Szelenyi et al.)

Application No.: 10/089,449)

Filed: June 28, 2002)

For: NOVEL COMBINATION OF)
LOTEPREDNOL B2-ADRENOCEPTOR)
AGONISTS)

Group Art Unit: 1617

Examiner: Shaojia A. Jiang

Confirmation No.: 9422

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following priority foreign application in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed.

Country: Germany

Patent Application No.: 199 47 235.1

Filed: September 30, 1999

In support of this claim, enclosed is a certified copy of said foreign application. Said prior foreign application is referred to in the oath or declaration and/or the Application Data Sheet. Acknowledgement of receipt of this certified copy is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: September 13, 2004

By: 

Deborah H. Yellin
Registration No. 45,904

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 47 235.1

Anmeldetag: 30. September 1999

Anmelder/Inhaber: ASTA Medica AG, Dresden/DE

Bezeichnung: Neue Kombination von Loteprednol und β_2 -
Adrenozeptor-Agonisten

IPC: A61 K und A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. August 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Müller'.

Wassmaier

Neue Kombination von Loteprednol und β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Die Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, die Kombination enthaltende Arzneimittel, Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der neuen Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

Weltweit nimmt die Zahl der Patienten, die an Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale, leiden, stark zu.

Studien haben ergeben, daß in den industrialisierten Ländern, 5 - 10 % der Bevölkerung an Asthma leiden. Trotz intensiver Forschungsaktivität ist die Pathogenese des bronchialen Asthma immer noch nicht vollständig geklärt. Obwohl in den vergangenen Jahren zahlreiche neue effektive Arzneimittel in der Therapie eingeführt worden sind, ist die Behandlung dieser Erkrankung immer noch nicht zufriedenstellend. Besonders besorgniserregend ist die Tatsache, daß viele Asthmatiker nicht ausreichend therapiert werden.

Asthma bronchiale ist eine Erkrankung der unteren Atemwege. Sie äußert sich in der Kontraktion der bronchialen glatten Muskulatur, die zu einer akuten Atemnot führt. Neben dieser Bronchokonstriktion steht aber eine chronische Entzündung im Vordergrund des asthmatischen Geschehens. Diese chronische, stets fortschreitende Entzündung kann unter Umständen zur weiteren Schädigung der bronchialen Schleimhaut und somit zu strukturellen Veränderungen des Bronchialbaumes führen. Infolge dieser Schädigungen kann eine irreversible Einengung der Bronchien auftreten. Demzufolge ist es erforderlich, die Asthmatiker so zu behandeln, daß sie frei von den akuten asthmatischen Anfällen sind und gleichzeitig die der Erkrankung zugrunde liegende Entzündung reduziert wird.

Um einen akuten Asthmaanfall zu beheben bzw. seinem Auftreten vorzubeugen, eignen sich die β_2 -Mimetika am besten. Inzwischen sind β_2 -Agonisten mit Kurz- und Langzeitwirkung auf dem Markt. Um β_2 -Adrenozeptor-bedingte Nebenwirkungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, zu vermeiden, sollten die langanhaltend wirksame β_2 -Mimetika nur zweimal am Tag angewendet werden. Demgegenüber kann von den sog. Kurzzeit- β_2 -Mimetika bei Bedarf Gebrauch gemacht werden. Asthmatiker setzen β_2 -Mimetika gern ein, weil sie die akuten Symptome sofort beheben. Weniger bewußt werden die antientzündlichen Medikamente, wie Corticosteroide angewandt, da sie die Atemnot nicht beseitigen und somit der Patient keine unmittelbare Verbesserung seines Zustandes verspürt.

Loteprednol gehört zu den sog. "soft" Corticosteroiden. Diese sog. "soft" Corticosteroide (Softsteroid) zeichnen sich dadurch aus, daß sie durch eine sog. Ein-Schritt-Reaktion z.H. durch Hydrolasen, Esterasen ohne Beteiligung der überwiegend hepatisch lokalisierten Cytochrom P450 Monooxydase-Enzyme inaktiviert werden. Dadurch kommt es, wenn überhaupt, nur zu sehr geringen Plasmakonzentrationen, die nicht ausreichen, um die klassischen Corticosteroid-Nebenwirkungen wie Wachstumsretardierung, Osteoporose, Erhöhung der intraokulären Druckes hervorzurufen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neue Kombination von einem Soft-Steroid und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten bei der Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen bei Säugetieren, insbesondere beim Menschen, vorteilhaft ist. Die Verabreichung der Kombination kann simultan, sequentiell oder separat zur topischen Behandlung durch Inhalation erfolgen.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednol Etabonat ein besonders geeignetes Soft-Steroid. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednol Etabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. DE 31 26 732, dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent Nr. JP-89 011 037 beschrieben.

Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. 37 86 174, dem korrespondierenden europäischen Patent

Nr. EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,710,495 beschrieben.

Loteprednol ist zur Behandlung der allergischen Conjunctivitis und Uveitis in den Vereinigten Staaten zugelassen. Dabei wurde es gezeigt, daß topisch verabreichtes Loteprednol den intraokulären Druck im Gegensatz zu den nicht-„soft“ Corticosteroiden nicht erhöht und im Plasma war es nicht nachzuweisen (Noble and Goa, BioDrugs 10:329-339, 1998). Infolge der genannten Ein-Schritt-Reaktion wird bei der inhalativen Gabe auch der verschluckte Anteil in der Leber sofort inaktiviert. Daher kann auch dieser Anteil keine Nebenwirkungen hervorrufen.

β_2 -Mimetika (β_2 -Sympathomimetika) sind Medikamente, die die β_2 -Adrenorezeptoren selektiv stimulieren und dadurch die Bronchien zur Relaxation bringen. Außerdem hemmen sie über die Hemmung der Freisetzung mancher endogener Mediatoren auch die Ödembildung und fördern die mukoziliäre Clearance. Sie beheben den akuten Anfall (Atemnot infolge der Bronchokonstriktion) sehr schnell. Ihre Wirkung hält unterschiedlich lange an: die z.B. von Salbutamol (Kurzzeit- β_2 -Mimetika) 4 - 6 Stunden; die von Formoterol oder Salmeterol (Langzeit- β_2 -Mimetika) bis zu 12 Stunden. Ein großer Vorteil von Formoterol dem Salmeterol gegenüber ist, daß die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol nicht nur lange anhält sondern sofort wie bei den Kurzzeit- β_2 -Mimetika eintritt (Palmqvist et al., J. Allergy Clin. Immunol. 89:844-849, 1992).

Formoterol, Salmeterol und Salbutamol können auch in Form der pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden, wobei Formoterol-Fumarat, Salmeterolxinafoat und Salbutamolsulfat bevorzugt sind. Besonders bevorzugt ist Formoterol-Fumarat-Dihydrat.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform kann als β_2 -Mimetikum Reproterol oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden, wobei Reproterolhydrochlorid bevorzugt ist.

Die Verabreichung dieser Wirkstoffe erfolgt als Inhalation mit Hilfe von Dosieraerosolen (MDI) oder Pulverinhalatoren (MPDI). Durch die inhalative Verabreichung kann nicht nur die Dosis sondern auch das Auftreten möglicher unerwünschter Wirkungen reduziert werden.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Kombination von einem "soft" Corticosteroid, vorzugsweise Loteprednol und einem β_2 -Mimetikum, vorzugsweise Salbutamol oder Formoterol, wobei die Einzelkomponente dieser Kombination in der Therapie des Asthma bronchiale gleichzeitig, hintereinander oder einzeln inhalativ verabreicht werden können. Besonders vorteilhaft ist eine fixe Kombination der beiden wirksamen Komponenten, da in diesem Fall der Patient nur ein Dosieraerosol braucht und somit die wirksame Behandlung für den Patienten leichter ist.

Die Gründe für die in der Erfindung beschriebene Kombination lassen sich experimentell untermauern.

In vitro wurden Untersuchungen zur Beeinflussung der Freisetzung des pro-inflammatorischen Cytokins $\text{TNF}\alpha$ im 1:5 verdünnten Humanblut. Die Stimulation erfolgte mit Lipopolysaccharid (LPS) von *Salmonella abortus equi* (10 $\mu\text{g/ml}$) über 24 h bei 37°C und 5% CO_2 im Brutschrank. Die Bestimmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung erfolgte mit einem ELISA, aufgebaut aus Antikörpern der Fa. Pharmingen. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Hemmung der LPS-induzierten $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung im 1:5 verdünnten Humanblut (n=8)

| Wirkstoff | Konzentration [$\mu\text{mol/l}$] | Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Salbutamol | 10 | 17 % |
| Loteprednol | 0,001 | 1 % |
| Loteprednol + Salbutamol | 0,001 + 10 | 44* % |

*($p < 0.01$)

In vivo Untersuchungen wurden an Meerschweinchen durchgeführt, die durch zweimalige intraperitoneale (i.p.) Injektion einer Suspension aus Ovalbumin und Aluminiumhydroxid in physiologischer Kochsalzlösung an zwei aufeinander folgenden Tagen aktiv sensibilisiert wurden. Zwei Wochen nach der Sensibilisierung wurden die in einer Vernebelungsbox kurzzeitig einem Aerosol aus Ovalbuminlösung ausgesetzt. Durch die inhalative Allergen-Provokation kommt es 24 Stunden später zu einem starken Anstieg der Anzahl eosinophiler Granulozyten (Entzündungszellen) in der Lunge. Ähnlich wie bei den Asthmatikern, erfolgt zu diesem Zeitpunkt (24 Stunden nach der allergischen Provokation) eine Spülung der Lunge. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit wird mit einem Hämazytometer (Technicon H1E) bestimmt. Anschließend wird die prozentuale Hemmung der eosinophilen Granulozyten durch Testsubstanzen berechnet.

Um die Wirkstoffe genau dosiert intrapulmonal geben zu können, werden sie den Tieren durch einen in die Trachea eingebundenen Katheter als Pulver (mit Laktose vermischt) direkt in die Lunge verabreicht. Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt vor der Allergen-Provokation in kurzer Ketamin/Xylazin-Narkose, aus der die Tiere sofort aufwachen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Die Wirkung von Loteprednol und Formoterol alleine und in Kombination auf die Spätphasen-Eosinophilie in aktiv sensibilisierten Meerschweinchen

| Wirkstoff | Dosis in mg/kg intrapulmonal | Hemmung der Eosinophilie | Anzahl der Tiere |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Loteprednol | 0,001 | 10,5 % | 5 |
| | 0,003 | 21,8 % | 5 |
| Formoterol | 0,0001 | 4,1 % | 4 |
| | 0,001 | 20,4 % | 4 |
| Loteprednol + Formoterol | 0,001 + 0,0001 | 36,1 %* | 6 |
| | 0,003 + 0,0001 | 45,2 %* | 6 |
| | 0,001 + 0,001 | 64,5 %** | 6 |

signifikant gegenüber Allergen-Provokation-Kontrolle: * (0,05); ** (p<0.01)

Wenn das "soft" Corticosteroid Loteprednol in der Dosis 0,001 mg/kg oder der β_2 -Agonist Formoterol in den Dosierungen 0,0001 mg/kg und 0,001 mg/kg bei intrapulmonaler Pulverapplikation untersucht wurde, kam es zu keiner oder einer marginalen Hemmung der allergisch induzierten Spätphasen-Eosinophilie. Wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig gegeben wurden, konnte die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit 24 Stunden nach Allergen-Provokation um 39,1 % bzw. 64,5 % (signifikant) reduziert werden.

Wie bereits kurz erwähnt wurde, rufen die Corticosteroide zahlreiche Nebenwirkung hervor, die ihre klinische Anwendung oft einschränkt. Besonders bei Kindern beeinflussen Corticosteroide das Wachstum. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Wachstum der mit Corticosteroiden behandelten

asthmatischen Kinder jährlich um einen Zentimeter (1 cm) hinter den nicht mit Corticosteroiden behandelten zurückbleibt. Diese unerwünschte Nebenwirkung gilt für alle zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen Corticosteroide wie z.B. Budesonid oder Fluticason (vgl. Clissold S.P. and R.C. Heel., Drugs 28:485-518, 1984; Shaw R.J., Respiratory Medicine 88(Suppl.A):5-8, 1994; Barnes P.J. et al., Am. J. Resp. Critical Care Med. 157(3)Suppl. Part 2:S1-S53, 1998;). Bei einem Corticosteroid könnte es von großem Vorteil sein, wenn dieses Corticosteroid die Wachstumsentwicklung bei Kindern nicht beeinflussen würde. Um das Nebenwirkungspotential tierexperimentell zu erfassen, untersucht man den Einfluß der Corticosteroide auf die Thymusdrüse der Ratte.

Im ersten Versuch wurde Loteprednol im Vergleich zu Fluticason, Beclomethason und Budesonid ausgewachsenen Ratten über 5 Tage 1 x täglich subcutan appliziert. Bis zur Dosis 10 mg/kg s.c. Loteprednol konnte keine signifikante Reduktion des Thymusgewichtes gegenüber Kontrolltieren gemessen werden. Fluticason (1 mg/kg s.c.), Beclomethason (1 mg/kg s.c.) und Budesonid (2 mg/kg s.c.) zeigten eine signifikante Reduktion der Thymusgewichte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wirkung von Corticosteroiden in hohen Dosen auf das Thymusgewicht von Ratten bei wiederholter subcutaner Applikation (5 Tage; je 1 x täglich)

| Wirkstoff | Dosis in mg/kg subcutane Gabe Mehrfachgabe (5 Tage, je 1 x täglich) | % Reduktion des Thymusgewichtes (mg/100 g KM) gegenüber Laktose- Kontrolle 0 |
|---------------|--|---|
| Loteprednol | 1 | 15 |
| | 10 | 28 |
| Fluticason | 1 | 65 (p<0,01) |
| Beclomethason | 1 | 51 (p<0,01) |
| Budesonid | 2 | 89 (p<0,05) |

Im zweiten Versuch wurde der Einfluß von Loteprednol auf die Thymusentwicklung von jungen Ratten (bei Versuchsbeginn 21 Tage alt) im Vergleich zu Budesonid und Fluticason intensiv untersucht (siehe Tabelle 4). Nach einer intrapulmonalen Langzeitgabe des Wirkstoffes in Pulverform über 29 Tage (1 x täglich) mittels Sonde wurden am Versuchsende die Thymusdrüsen entnommen und das Organgewicht pro 100 g Körpermasse bestimmt. Fluticason bewirkte in der Dosis 1,0 mg/kg und Budesonid in der Dosis 0,5 mg/kg eine signifikante Reduktion des Thymusgewichtes gegenüber Kontrolltieren, die mit Laktose behandelt wurden. Loteprednol zeigte bei intrapulmonaler Langzeitgabe erst in der hohen Dosis 20 mg/kg eine deutliche Reduktion des Thymusgewichtes.

Die therapeutische Breite der Cortikosteroide wurde mit Hilfe des Quotienten aus der Dosis (mg/kg) mit signifikanter Thymusinvolution (toxische Dosis) bei

wiederholter intrapulmonaler Gabe über 29 Tage (1 x täglich) und der therapeutischen Dosis bestimmt. Die therapeutische Dosis wurde am Asthma-Modell der Spätphasen-Eosinophilie an aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten ermittelt. Der Wirkstoff wurde den sensibilisierten Brown Norway Ratten in Narkose einmalig intrapulmonal 2 Stunden vor einer Allergen-Provokation (Challenge) verabreicht und 24 Stunden später die Lungen der Tiere in tiefer Narkose gespült. Anschließend wurde die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit von unbehandelten und mit Wirkstoff behandelten Ratten bestimmt. Corticosteroide wie Loteprednol hemmen die Einwanderung von Eosinophilen in die Lunge nach Allergen-Provokation. Aus den Hemmwerten steigender Wirkstoffdosen wurde die 50%ige inhibitorische Dosis (ID_{50} in $\mu\text{g/kg}$) an der allergisch induzierten Spätphasen-Eosinophilie ermittelt.

Für Loteprednol konnte eine große therapeutische Breite mit einem Quotienten von $45,5 \times 10^3$ ermittelt werden. Budesonid (5×10^3) und Fluticason (33×10^3) wiesen deutlich kleinere Quotienten auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Therapeutische Breite von Corticosteroiden an Ratten bei intrapulmonaler Pulverapplikation: Quotient aus toxischer Dosis (mg/kg) mit signifikanter Thymusinvolution bei wiederholter Gabe (29 Tage) und therapeutischer Dosis (ID₅₀ µg/kg) bei Einmalgabe an der Spätphasen-Eosinophilie in aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten.

| Wirkstoff | therapeutische Dosis an der Spätphasen-Eosinophilie ID ₅₀ in µg/kg | toxische Dosis mit signifikanter Thymusinvolution in mg/kg | Quotient aus toxischer Dosis: therapeutischer Dosis |
|-------------|---|--|---|
| Dosierung | <i>Einmalgabe, 2 h vor Allergen-Challenge</i> | <i>wiederholte Gabe, 29 Tage, 1 x täglich</i> | x 10 ³ |
| Applikation | <i>intrapulmonal</i> | <i>intrapulmonal</i> | |
| | | | |
| Loteprednol | 0.44 | 20 | 45.5 |
| Fluticason | 0.03 | 1 | 33 |
| Budesonid | 0.1 | 0.5 | 5 |
| | | | |

Damit ist Loteprednol hinsichtlich der therapeutischen Breite den Steroiden Fluticason und Budesonid deutlich überlegen.

Die Menge an zu verabreichendem Soft-Steroid und β_2 -Adrenorezeptoragonist hängt unter anderem von der Wirksamkeit, Wirkungsdauer und der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit ab. Weiterhin ist die Konstitution und das Alter des Patienten von Bedeutung. Das Verhältnis Formoterol zu Loteprednol kann beispielsweise im Bereich zwischen 2:1 und 1:500, vorzugsweise zwischen 1:8 und 1:63, besonders bevorzugt zwischen 1:8 und 1:42, jeweils bezogen auf das Gewicht, liegen. So hat sich beispielsweise ein Verhältnis von 1:10 bis 1:35 als günstig erwiesen. Die beiden Komponenten können simultan, sequentiell oder separat verabreicht werden.

Wegen der langen Wirkdauer beider Wirkstoffe ist eine täglich zweimalige Dosierung bevorzugt. Ein angemessener Dosisbereich von Formoterol liegt zwischen 6 und 100 µg/die, wobei ein Dosisbereich von 6 bis 48 µg/die bevorzugt ist. Für Loteprednol kann man den täglichen angemessenen Dosisbereich mit 50 – 2000 µg/die angeben. Bevorzugt wird eine tägliche Dosierung von 100 bis 1000 µg/die. Wegen der im Tierexperiment und auch in der Behandlung der allergischen Conjunctivitis nachgewiesenen Unbedenklichkeit kann Loteprednol in der Kombination täglich auch bis auf 3000 µg dosiert werden.

Die erfindungsgemäße Kombination aus Soft-Steroid und β_2 -Adrenorezeptoragonist kann bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie Erkrankungen der unteren Atemwege, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD), z.B. Asthma bronchiale, chronisch-obstruktiver Bronchitis, Lungenemphysem mit reversibler Obstruktion, Bronchialasthma und anderen Bronchialerkrankungen verwendet werden. Es kann auch zur Behandlung von Allergien verwendet werden.

Beispiel 1:

Dosieraerosol mit 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat pro Hub

1.000 g 2H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55°C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus 11,7 g Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat (Handelsname: Tagat®TO, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 3,34 g mikronisiertes Loteprednol Etabonat und 0,1 g mikronisiertes Formoterol Fumarat Dihydrat zugesetzt und die entstehende Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1.170,0 g aufgefüllt und sodann in Metall Dosen abgefüllt, die mit

Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen.

Pro Hub werden 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat freigesetzt.

Beispiele 2 bis 4:

Es wird gearbeitet wie im Beispiel 1, jedoch werden statt der dort genannten Mengen an Wirksubstanzen folgende Mengen eingesetzt:

| Beispiel | Pro Ansatz eingesetzter Wirkstoff | | Pro Hub freigesetzter Wirkstoff | |
|-----------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat |
| 2 | 0,2 g | 3,34 g | 12 µg | 200 µg |
| 3 | 0,2 g | 8,35 g | 12 µg | 500 µg |
| 4 | 0,4 g | 8,35 g | 24 µg | 500 µg |

Beispiel 5:

Pulverinhalation mit 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat pro Einzeldosis

0,51 g mikronisiertes Formoterol Fumarat Dihydrat werden mit 10 g α-Lactose Monohydrat gemischt, die Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt und im Turbula-Mischer (Hersteller: Bachofen, Basel, Schweiz) 10 Minuten lang gemischt.

17 g Loteprednol Etabonat werden mit 340 g α -Lactose Monohydrat gemischt, die Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt und im Turbula-Mischer 10 Minuten lang gemischt.

Die beiden Mischungen werden vereinigt, die Mischung erneut durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt, mit α -Lactose Monohydrat auf 1.020 g aufgefüllt und nochmals 30 Minuten lang im Turbula-Mischer gemischt.

Die Mischung wird in einen Pulverinhalator gefüllt, der pro Einzeldosis 12 mg der Mischung freisetzt. 12 mg der Mischung enthalten 6 μ g Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 μ g Loteprednol Etabonat.

Beispiele 6 bis 8:

Es wird gearbeitet wie in Beispiel 5, jedoch werden statt der dort genannten Mengen an Wirksubstanzen folgende Mengen eingesetzt:

| Beispiel | Pro Ansatz eingesetzter Wirkstoff | | Pro Einzeldosis enthaltener Wirkstoff | |
|----------|--------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat |
| 6 | 1,02 g | 17,0 g | 12 μ g | 200 μ g |
| 7 | 1,02 g | 42,5 g | 12 μ g | 500 μ g |
| 8 | 2,04 g | 42,5 g | 24 μ g | 500 μ g |

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend, getrennt oder zusammen, eine wirksame Menge an (i) einem Soft-Steroid und/oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon und (ii) mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten für die simultane, sequentielle oder separate Verabreichung durch Inhalation bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Säugetieren.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon, handelt.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol Etabonat handelt.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der β_2 -Adrenozeptor-Agonist aus der Gruppe bestehend aus Salbutamol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol und deren pharmazeutisch verträglichen Salze ausgewählt ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Formoterol enthält.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Salmeterol enthält.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Reproterol enthält.

8. Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend eine wirksame Menge an (i) Loteprednol und (ii) mindestens ein β_2 -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Loteprednol und mindestens ein β_2 -Sympathomimetikum, dadurch gekennzeichnet, daß man Loteprednol und das β_2 -Sympathomimetikum oder die β_2 -Sympathomimetika, einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.

10. Verwendung der Kombination aus Loteprednol und mindestens einem β_2 -Sympathomimetikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, die Kombination enthaltende Arzneimittel, Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der neuen Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.